

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-227922

(43)Date of publication of application : 08.10.1991

(51)Int.Cl.

A61K 31/20
A61K 31/20
A61K 31/20
A61K 31/20
A61K 31/20

(21)Application number : 02-018001

(71)Applicant : TEIJIN LTD

(22)Date of filing : 30.01.1990

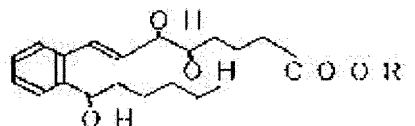
(72)Inventor : HASATO ATSUO
KATO YOSHINORI
KUROZUMI SEIJI
NAGATA IKUO
KOMORIYA KEIJI
IKEGAMI SHIRO

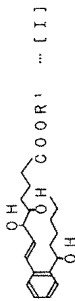
(54) DISEASE REMEDYING AGENT CONTAINING LIPOXIN DERIVATIVE AS ACTIVE COMPONENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a leukotriene B4 antagonist containing a lipoxin A derivative, having leukotriene B4 antagonistic action and useful as an anti-allergic agent, etc.

CONSTITUTION: A lipoxin A derivative of formula (R1 is H or methyl) is used as an active component. The compound of formula is effective for the remedy and prevention of allergic diseases to which leukotriene B4 is assumed to be one of the causative substances, such as bronchial asthma, nasal allergy, ophthalmia and atopic dermatitis, inflammatory diseases such as rheumatic arthritis and gout and diseases to cause a lesion containing large amount of leukotriene B4, such as psoriasis and acute myocardial infraction. The compound of formula is administered by oral administration, parenteral administration (e.g. transrectal infusion, subcutaneous injection, intramuscular injection, intravenous injection or transcutaneous administration) or inhalation.





〔式中、R¹ は水素原子またはメチル基を表わす。〕

で表わされるリボキシンA誘導体を有効成分とするロイコトリエンB、拮抗剤、及び抗アレレルギー、抗炎症剤、抗癌剤、心筋梗塞治療剤である。

本発明における上記式〔I〕で表わされる化合物は本発明者らの内の一人である地上らによって日本薬学会第 108 年会〔（1988 広島）要旨集 6 E 08-11-7）においてその合成についてすでに発表された化合物であるが、その生薬活性については全く知られていない。

かくして得られる上記式〔I〕で表わされるリボキシンA誘導体はロイコトリエンB、拮抗作用を有しており、例えばラットのカゼイン刺激によって得られる腸壁出血量のロイコトリエンB、による遊走を抑制することが本発明で明らかにさ

ンニートール、カルボキシメチルセルロースなどと混合される。製剤操作は常法に従って行なわれるが、上記は外の製剤化のための添加材、例えばステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、グリセリンのような潤滑剤を含有していてもよい。

経口投与のための液体製剤は、例えば乳濁剤、溶剤、懸濁剤、シロップ剤あるいはキシル剤を含む。これらの製剤は一般的に用いられる薬学的に相容しうる担体、例えば水あるいは流動パラフィンを含む。

ココナッツ油、分割ココナッツ油、大豆油、トウモロコシ油等の油性基剤を担体として用いることもできる。

経口投与のために製剤は、例えば上記の如き固形製剤に、例えばセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアルコールフタレート、ステレン無水マレイン酸共重合体あるいはメタクリル酸、メタクリル酸メチル共重合体の如き腸溶性物質の

Piaet, Raven Pres (New York))。現在、これらの種々の生薬活性を示すロイコトリエンB、は気管支喘息、鼻アレレルギー、眼炎症、アトピー性皮膚炎などのアレレルギー性疾患や、リウマチ性関節炎、通風、大腸炎、肝炎、腎炎等の炎症性疾患の原因の 1 つとなることが知られている。一方、乾癬や急性心筋梗塞の新薬中に LTB₄ が多量にみられることも最近の研究で明らかになっている。

<発明の目的>

本発明者らは、リボキシゲナーゼにより産生されるロイコトリエンB、に拮抗する化合物について、リボキシA関連化合物を中心に鋭意研究した結果、本発明における化合物がかかる目的を達成し得ることを見出し、本発明に到達したものである。

<発明の構成および効果>

すなわち本発明は、下記式〔I〕

れた。従って本発明化合物はロイコトリエンB、拮抗剤として、具体的にロイコトリエンB、が原因の原因の 1 つとて言われているアレレルギー性疾患、例えば気管支喘息、鼻アレレルギー、眼炎症、アトピー性皮膚炎等；炎症性疾患、例えばリウマチ性関節炎、通風、大腸炎、肝炎、腎炎等；また病変中に多量のロイコトリエンB、がみられる乾癬症や急性心筋梗塞症等の疾病の治療や予防に有用である。

本発明の化合物は上記目的のために、経口的あるいは直腸内、皮下、筋肉内、静脈内、経皮等の非経口的または吸入によって投与されうる。

経口投与のためには、固形製剤あるいは液体製剤とすることができ、固形製剤としては、例えば錠剤、丸剤、散剤あるいは顆粒剤がある。このような固形製剤においては 1 つまたはそれ以上の活性物質が少くとも 1 つの薬学的に相容しうる担体、例えばよく用いられる重碳酸ナトリウム、炭酸カルシウム、パレイン、ステアリン、ショ糖、マ

⑩ 日本国特許庁 (J P) ⑩ 特許出願公開

⑩ 公開特許公報 (A) 平 3 - 227922

⑥ Int. Cl. ⁵ 識別記号 庁内整理番号 ④ 公開 平成 3 年 (1991) 10 月 8 日
A 61 K 31 / 20 A E D 6971 - 4 C A B E

※ 審査請求 未請求 請求項の数 5 (全 5 頁)

⑤ 発明の名称 リボキシン誘導体を有効成分とする疾患治療剤

② 特 願 平 2 - 18001

② 出 願 平 2 (1990) 1 月 30 日

⑥ 発 明 者 羽 里 篤 夫 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社東京研究センター内

⑥ 発 明 者 加 藤 喜 規 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社東京研究センター内

⑥ 発 明 者 黒 住 精 二 東京都千代田区内幸町 2 丁目 1 番 1 号 帝人株式会社内

⑥ 発 明 者 永 田 郁 雄 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社東京研究センター内

⑥ 出 願 人 帝 人 株 式 会 社 大阪府大阪市中央区南本町 1 丁目 6 番 7 号

⑥ 代 理 人 弁 理 士 前 田 純 博

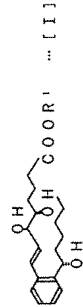
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称
リボキシン誘導体を有効成分とする
疾患治療剤

2. 特許請求の範囲

1. 下記式〔I〕



〔式中、R¹ は水素原子またはメチル基を表わす。〕

で表わされるリボキシンA誘導体を有効成分とするロイコトリエンB、拮抗剤、

2. 上記式〔I〕で表わされるリボキシンA誘導体を有効成分とする抗アレレルギー剤。

3. 上記式〔I〕で表わされるリボキシンA誘導体を有効成分とする抗炎症剤。

Biological Council Symposium, P. J.

有酸素液あるいは水中溶液を吹き付けて懸濁性液層をほどこして懸濁性製剤として製剤化すること
もできる。散剤、顆粒剤などの懸濁性固形製剤は
カプセルで包むこともできる。

薬学的に許容しうる固体には、その他通常必要
により用いられる補助剤、芳香剤、安定剤、める
いは防腐剤を含む。

また、この液体制剤はゼラチンのような吸収さ
れる物質でつくられたカプセルに入れて投与して
もよい。

直腸内投与のための固形製剤としては、1つま
たはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の
方法により製造される坐薬が含まれる。

非経口投与の製剤は、無菌の水性あるいは非水
溶性製剤、懸濁剤、または乳濁剤として与えられ
る。非水性の溶液または懸濁剤は、例えばプロピ
ルグリコール、ポリエチレングリコールまたはオ
リーブ油のような植物油、オレイン酸エチルのよ
うな注射しうる有機エステルを薬学的に許容しう
る液体とする。このような製剤はまた防腐剤、保

菌剤、乳化剤、分散剤、安定剤のような補助剤を
含むことができる。これらの溶液剤、懸濁剤およ
び乳濁剤は、例えばバクテリア保留フィルターを
とおす濾過、殺菌剤の配合あるいは照射等の処理
を適宜行うことによって無菌化できる。また、無
菌の固形製剤を製造し、使用直前に無菌水または
無菌の注射用溶媒に溶解して使用することができ
る。

また吸入のために本発明の化合物の微細の製薬
賦形薬との溶液または懸濁液が使用される。例
えば吸入用エロゾルスプレーとして使用される。
また乾燥粉末の形の活性化合物を肺と直接接触で
さるようにする吸入器または他の装置によって化
合物を投与できる。

本発明の外用剤は、軟膏剤、ゲル軟膏剤、クリ
ーム剤、貼付剤等の形態に製造できる。

本発明に用いられる基剤としては、一般に外用
剤に使用されている軟膏基剤、例えばゲル軟膏基
剤、溶液基剤及び貼付剤基剤、例えば、白色ワセ
リン、パラフィン、ラノリン、ワックス、マクロ

ゴール、カルボキシニルポリマー、天然ゴム系
粘着剤、アクリル酸エステル-アクリル酸共重合
体からなる粘着剤等を使用できる。

本発明に用いられる溶解助剤としては、主薬を
溶解し、経皮吸収を促進するものが使用され、例
えば、エタノール、イソプロパノール、ベンジル
アルコール等のアルコール類；プロピレングリコ
ール、エチレングリコール等のグリコール類；炭
酸プロピレン；乳酸エチル、アジピン酸ジイソ
プロピル、セバシン酸ジエチル、ミリスチン酸イソ
プロピル、トリアセチン等の脂肪酸エステル類；
ユーカリ油等の植物油類；N-メチルピロリドン
等があげられる。これらの化合物は単独で又は2
種以上の混合物として用いることができる。

本発明に用いられる吸収促進剤としては、ピロ
グルタミン酸ナトリウム等のピログルタミン
酸エステル類等があげられる。

本発明における化合物の投与量は投与を受ける
対象の状態、年齢、性別、体重、投与経路等によ
り異なるが、通常約 0.1mg~1000mg/体重/日の

カプセルを製造した。

活性成分	1mgあるいは	5mg
乳 類	280mg	
ジャガイモデンプン	80mg	
ポリビニルピロリドン	11mg	
ステアリン酸マグネシウム	5mg	
無定形珪酸	377mg又は	381mg

活性成分、乳糖およびジャガイモデンプンを混
合し、これをポリビニルピロリドンの20%エタノ
ール溶液で均等に湿潤させ、20mmメッシュのフル
イを通し、45℃にて乾燥させ、かつ再び15mmのメ
ッシュのフルイを通して、こうして得た顆粒をステ
アリン酸マグネシウムを混和し、錠剤に圧縮し
た。

活性成分として、1-(7-カルボキシ-3,4
-ジヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1
-ヒドロキシヘキシル)ベンゼンを用いた。

実施例3

1カプセルが次の組成を含有する硬質ゼラチン

卵を加えてよく混合した。精製水約6mlにパラオキ
シ安息香酸メチル15mgを溶解し、グリセリン700
mgを加えた。この水溶液に先につくった油層を少し
ずつ加えてよく撹拌し、精製水を少量加え全量を10
gとした。

有効成分としては1-(7-カルボキシ-3,4
-ジヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1
-ヒドロキシヘキシル)ベンゼンを用いた。

実施例5

次のように0.5%軟膏を製した。
日本薬局方の製法により軟膏を製造し、こ
れを990mgと、これに活性成分50mgを溶解した
プロピレングリコール100mgを加えてよく混和して
軟膏を製した。軟膏は白色ワセリン25g、ス
テアリン酸22g、プロピレングリコール
12g、ラウリル硫酸ナトリウム1.5g、パラオキ
シ安息香酸エチル及びプロピルそれぞれ0.025g、
0.013gに精製水を加えて全量100gとして製し
たものを用いる。

有効成分としては1-(7-カルボキシ-3,4
-ジヒドロキシ-1E-ヘブテニル)-2-(1
-ヒドロキシヘキシル)ベンゼンを用いた。

特許出願人 南 人 機 式 社
代 理 人 弁 理 士 前 田 純 博

第1頁の続き

⑥Int. Cl.⁵ 識別記号 片内整理番号

A 61 K 31/20 ABS
ADA

⑦発明者 小森 谷 恵 司 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研
究センター内

⑧発明者 池 上 四 郎 東京都八王子市北野台4-1-11